

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/008384 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 213/85**,  
417/12, A61K 31/4427, A61P 9/00, 15/00, 3/00, 29/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07324

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. Juli 2002 (03.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 34 481.3 16. Juli 2001 (16.07.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ROSENTERER, Ulrich** [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). **SHIMADA, Mitsuyuki** [JP/DE]; Mozartstr. 31, 40667 Meerbusch (DE). **HÜBSCH, Walter** [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). **DIEDRICHS, Nicole** [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE).

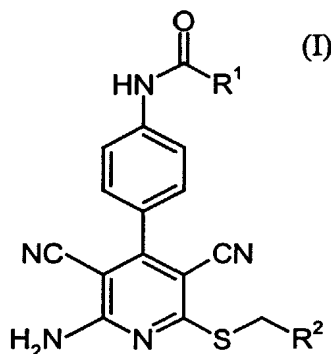
**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-THIO-3, 5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES AND THEIR USE AS ADENOSINE RECEPTOR-SELECTIVE LIGANDS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR-SELEKTIVE LIGANDEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), to a method for their production and to the use of said compounds as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

WO 03/008384 A1



BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

- *mit internationalem Recherchenbericht*
- *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen*

SUBSTITUIERTE 2-THIO-3, 5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE  
VEWENDUNG ALS ADENOSINREZEPTOR-SELEKTIVE LIGANDEN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 2-Thio-3,5-dicyano-4-phenyl-6-aminopyridine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschiedensten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich beispielsweise bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

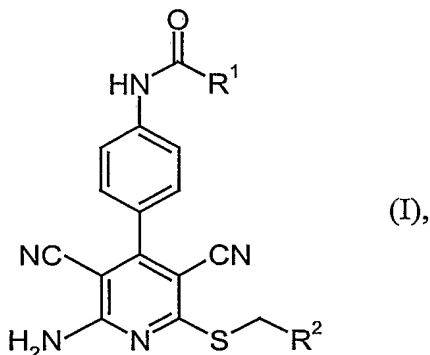
Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druckschrift K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten Adenosinrezeptor-Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R. J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641). Diese aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach oder gar nicht wirksam sind. Deshalb werden sie überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Darüber hinaus sind aus WO 00/125210 2-Thio-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine bekannt, die den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturell ähnlich sind. Die dort beschriebenen Verbindungen haben allerdings unvorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere besitzen Sie nur eine geringe Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Auffindung bzw. Bereitstellung von Verbindungen, die die Nachteile des Standes der Technik vermeiden, d.h. insbesondere eine verbesserte Bioverfügbarkeit besitzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



worin

5

$R^1$  (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino bedeutet

und

10

$R^2$  Pyridyl oder Thiazolyl, die durch Halogen, Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermaßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die übrigen Tautomeren der Verbindungen der Formel (I) und deren Salze.

20

25

Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein.

Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermassen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

5

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy.

10

Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino steht im allgemeinen für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20

R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet

und

25

R<sup>2</sup> 2-Pyridyl, Thiazol-4-yl oder Thiazol-5-yl, die durch Chlor, Amino oder Methyl substituiert sein können, bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

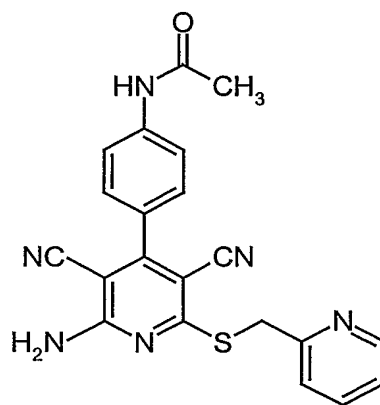
30



Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  $R^1$  ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet, und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5 Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin  $R^2$  unsubstituiertes Pyridyl bedeutet, und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Verbindung mit der folgenden Formel



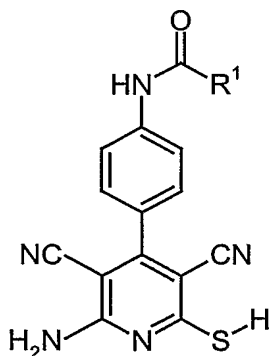
10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man

15

Verbindungen der Formel (II)



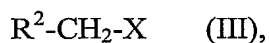
(II),

worin

$R^1$  die zuvor angegebene Bedeutung hat,

5

mit Verbindungen der Formel (III)



10

worin

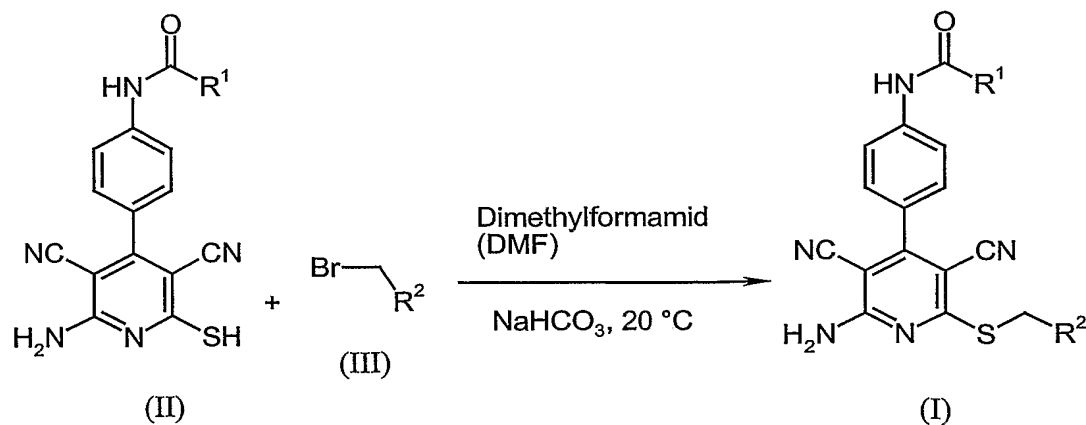
$R^2$  die zuvor angegebene Bedeutung hat, und X für eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise für Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Iod, oder für Mesylat, Tosylat, Triflat oder 1-Imidazolyl, steht,

15

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt.

Das zuvor beschriebene Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

20

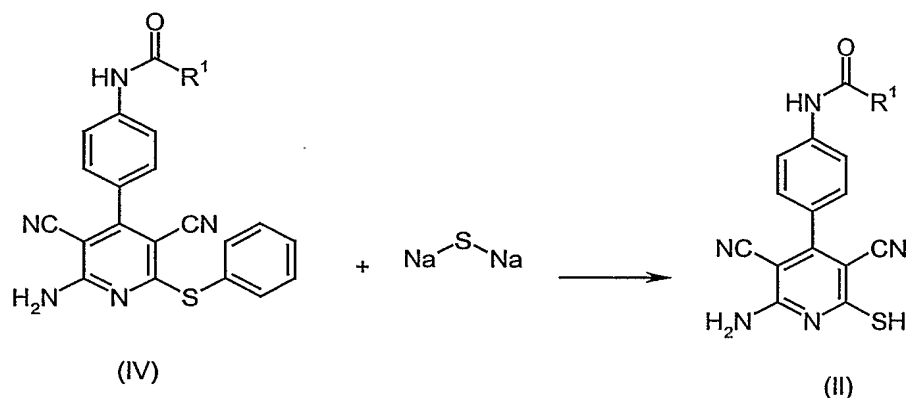


Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Alkohole

- 5 wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlor-  
methan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethyl-  
formamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Löse-  
mittel ebenso geeignet. Bevorzugt ist Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich,  
Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.
- 10 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu  
gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kalium-  
hydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkali-  
hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Alkalialkoho-  
late wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder  
15 Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid  
oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium  
oder Phenyllithium oder aber Amine wie Triethylamin und Pyridin. Bevorzugt sind  
die Alkalicarbonate und -hydrogencarbonate.
- 20 Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol,  
insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) ein-  
gesetzt werden.
- 25 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur  
+140°C, bevorzugt im Bereich von -78°C bis +40°C, insbesondere bei Raumtempe-  
ratur.
- 30 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt  
werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normal-  
druck.

Die Verbindungen der Formeln (II) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen, literaturbekannten Methoden herstellbar.

- 5 Die Verbindungen der Formel (II) können auch aus Verbindungen der Formel (IV) durch Umsetzung mit einem Alkalisulfid hergestellt werden. Diese Herstellungsmethode kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



- 10 Als Alkalisulfid wird vorzugsweise Natriumsulfid in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt 1 bis 5 Mol, insbesondere 1 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (IV) eingesetzt.

- 15 Als Lösungsmittel geeignet sind alle organischen Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Pyridin und Acetonitril. Besonders bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen.

- 20 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +140°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +120°C, insbesondere bei +60°C bis +100°C.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 5 Die Verbindungen der Formel (III) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind entweder kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Insbesondere kann auf  
10 die folgenden Druckschriften verwiesen werden, deren jeweiliger Inhalt durch Bezugnahme eingeschlossen wird:

- Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981);
- Elnagdi et al., Z. Naturforsch.47b, 572-578 (1991).

15

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

- 20 Gegenüber dem Stand der Technik verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) über verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften, insbesondere über eine verbesserte Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe.

Die Verbindungen der Formel (I) sind allein oder in Kombination mit einem oder  
25 mehreren anderen Wirkstoffen zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen). Geeignete Kombinationswirkstoffe sind insbesondere Wirkstoffe zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten wie beispielsweise insbesondere Nitrate, Betablocker, Calciumantagonisten oder  
30 Diuretika.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herzkreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäßkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

Des weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.

Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin auch von neurodegenerative Erkrankungen, sowie von Schmerzzuständen und Krebs.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasien, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

Des weiteren kommen die Verbindungen der Formel (I) auch beispielsweise insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Leberfibrose und Leberzirrhose in Betracht.

5       Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

10       Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

15       Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

20       Die pharmazeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als Liganden an Adenosin-A1- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren erklären.

25       Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

30       Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal wie beispielsweise bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie beispielsweise transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation beispielsweise

als subkutanes Depot zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

5 Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere  
10 sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

15 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

20 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).  
25

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin  
30 mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.



Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10.000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1.000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die  
5 Menge etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis etwa 1 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, indi-  
10 viduellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden, nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.  
15

Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

**A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit****I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung**

5 Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz schnell entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer  
10 Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

15

**II. Bestimmung des Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Agonismus****a) Indirekte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über Genexpression**

20 Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1-Rezeptoren sind über Gi-Proteine und die Adenosin A2a- und A2b-Rezeptoren über Gs-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen  
25 Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert, indem mehrere Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung variiert werden.  
30 Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen werden in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well  
5 Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37 °C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM Natriumchlorid, 5 mM Kaliumchlorid, 2 mM Calciumchlorid, 20 mM HEPES, 1 mM Magnesiumchlorid · 6 H<sub>2</sub>O, 5 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden dreimal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung verdünnt und zu den Testkulturen  
10 pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für vier Stunden bei 37 °C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-Natriumhydrogenphosphat, 10 %  
15 Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50 % aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM Magnesiumsulfat, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem  
20 Kamerasystem gemessen. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine  
25 receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

In der folgenden Tabelle 1 sind Werte für die Rezeptorstimulation der Verbindung aus Beispiel 1 bei verschiedenen Konzentrationen an verschiedenen Adenosin-Rezeptor Subtypen angegeben.

Tabelle 1: Adenosin-Rezeptorstimulation der Verbindung aus Beispiel 1 bei verschiedenen Konzentrationen

Rezeptorsubtyp	Konzentration der Verbindung aus Beispiel 1		
	10 nmol	1 nmol	0,3 nmol
A1	5	9	44
A2a	57	24	1
A2b	88	64	29

5      Angegeben sind die %-Werte des entsprechenden Referenzstimulus. Die Messwerte für den A2a- und den A2b-Rezeptor sind Angaben in Prozent der maximalen Stimulation durch NECA; die Messwerte für den A1-Rezeptor sind Angaben in Prozent nach direkter Vorstimulation der Adenylatcyclase durch 1  $\mu$ molar Forskolin (entspricht 100 %-Wert). A1-Agonisten zeigen entsprechend eine Abnahme der  
 10      Luciferase-Aktivität (Messwert kleiner 100 %).

**b)      Direkte Bestimmung des Adenosin-Agonismus über cAMP-Nachweis**

15      Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem konventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Deutschland).

20      Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bindung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die mit hoher Affinität an alle Adenosin-  
 25      Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt (Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J.,

Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5 Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine  
10 zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit  
15 NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), das mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures  
20 and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996) 501-530).

### **III. Pharmakokinetische Untersuchungen**

25 Pharmakokinetische Daten wurden nach i.v.- sowie nach p.o.-Gabe verschiedener Substanzen als Lösung an Mäusen, Ratten und Hunden ermittelt. Hierzu wurden bis 24 Stunden nach Applikation Blutproben gesammelt. In den daraus gewonnenen Plasmaproben wurden die Konzentrationen der unveränderten Substanz mittels bioanalytischer Methoden (HPLC oder HPLC-MS) bestimmt. Anschließend wurden  
30 aus den so erhaltenen Plasmakonzentrations-Zeitverläufen pharmakokinetische

Parameter ermittelt. In der folgenden Tabelle 2 sind die Bioverfügbarkeiten bei verschiedenen Species angegeben.

Tabelle 2: Bioverfügbarkeiten nach oraler Gabe

5

	<b>Maus</b>	<b>Ratte</b>	<b>Hund</b>
Verbindung aus Beispiel 22 aus WO 00/125210	nicht bestimmbar* (bei 3 mg/kg p.o)	nicht bestimmbar* (bei 10 mg/kg p.o)	1,47 % (bei 1 mg/kg p.o)
Verbindung aus Beispiel 1	22,1 % (bei 1 mg/kg p.o)	4,6 % (bei 1 mg/kg p.o)	48,2 % (bei 1 mg/kg p.o)

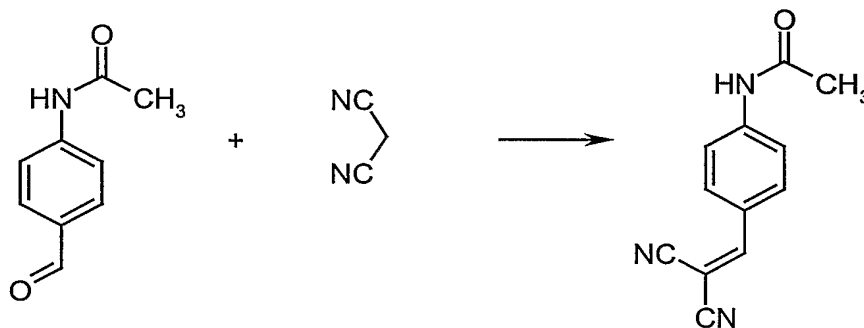
\* Plasmaspiegel zu allen Messzeitpunkten unterhalb der Bestimmungsgrenze  
(<1 µg/l)

**B. Ausführungsbeispiele****Beispiel 1**

N-(4-{2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-4-pyridinyl}-phenyl)acetamid

**1. Stufe:**

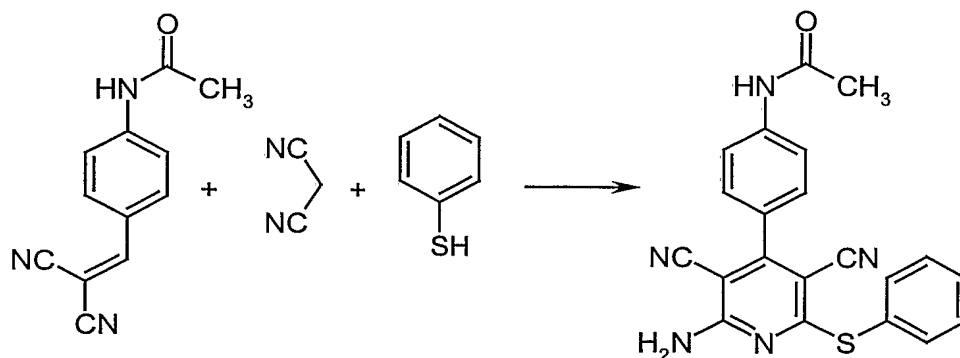
N-[4-(2,2-Dicyanovinyl)phenyl]acetamid



311.4 g (1.9 Mol) 4-Acetaminobenzaldehyd und 131 g (1.99 Mol) Malononitril werden in 1330 ml Ethanol vorgelegt und mit 6 ml Piperidin versetzt. Es wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Kristalle abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 318 g (79 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 211; gefunden  $[M+H]^+ = 212$

2. Stufe:**N-{4-[2-amino-3,5-dicyano-6-(phenylsulfanyl)-4-pyridinyl]phenyl}acetamid**

5

318 g (1.5 Mol) N-[4-(2,2-dicyanovinyl)phenyl]acetamid, 99 g (1.5 Mol) Malononitril und 166 g (1.5 Mol) Thiophenol werden in 2000 ml Ethanol vorgelegt und mit 6.7 ml Triethylamin versetzt. Es wird 2 Stunden unter Rückfluss gerührt, dabei findet Kristallisation statt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Produkt abgesaugt und i.V. getrocknet.

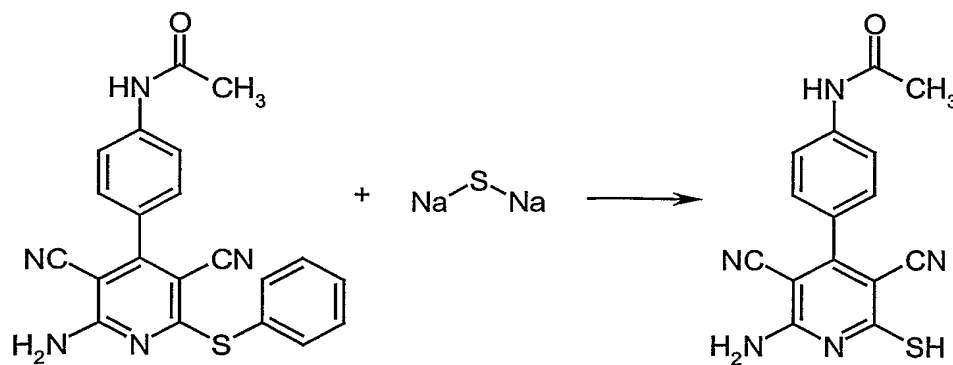
10

Ausbeute: 170.3 g (29 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 385; gefunden  $[M+H]^+ = 386$

3. Stufe:

15

**N-[4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenyl]acetamid**



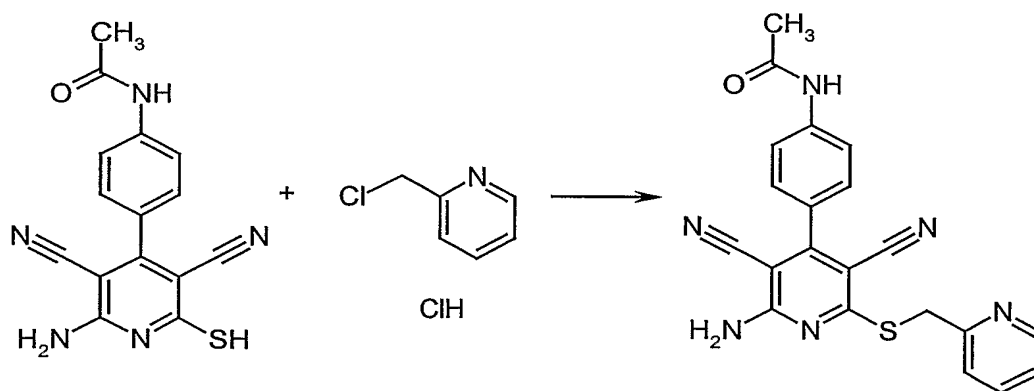
30.83 g (80 mmol) N-{4-[2-amino-3,5-dicyano-6-(phenylsulfanyl)-4-pyridinyl]-phenyl}-acetamid werden in 120 ml DMF unter Argon gelöst, 9.36 g (120 mmol) Natriumsulfid werden zugegeben und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird eine Lösung von 20 ml 1N wässriger HCl in 44 ml Wasser bei 40 bis 65°C zugetropft, die dabei entstandenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in 200 ml Methanol suspendiert und 5 Minuten unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird abgesaugt, mit Methanol und Diethylether gewaschen und i.V. getrocknet.

Ausbeute: 24.5 g (88 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 309; gefunden  $[M+H]^+ = 310.1$

#### 4. Stufe:

**N-(4-{2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-pyridinylmethyl)sulfanyl]-4-pyridinyl}-phenyl)acetamid**



9.28 g (30 mmol) N-[4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenyl]-acetamid, 7.38 g (45 mmol) 2-Picolylchlorid Hydrochlorid und 10.08 g (120 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 100 ml DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden werden 100 ml Wasser bei 40 bis 50°C zugetropft. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die gelborangen Kristalle abgesaugt und i.V. getrocknet. Ausbeute: 10.42 g (86 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 400; gefunden  $[M+H]^+ = 401$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.1$  (s, 3H), 4.6 s (2H), 7.4 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (m, 3H), 8.1 (s breit, 2H), 8.5 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).

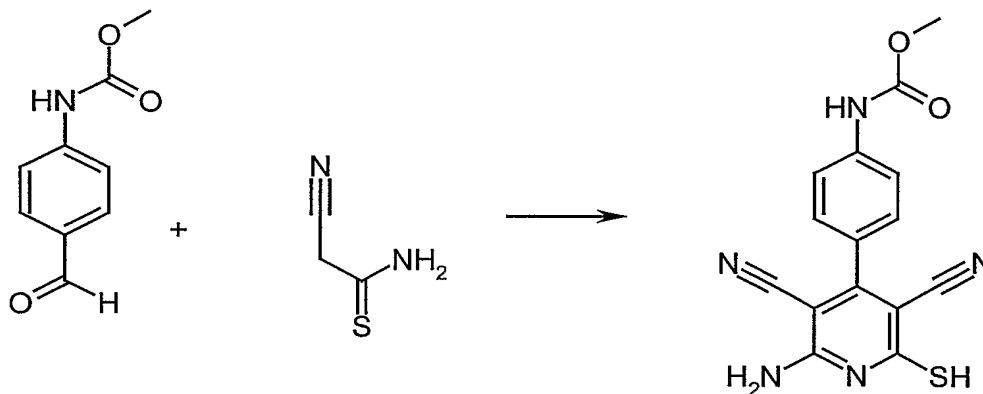
### Beispiel 2

#### 5 Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl)-4-pyridinyl)phenylcarbamate

##### 1. Stufe:

#### Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenylcarbamate

10



15

8.5 g (47.4 mmol) Methyl 4-formylphenylcarbamate (Witek et al, Journal f. Prakt. Chemie 321, 804-812 (1979)), 9.5 g (94.9 mmol) Cyanthioacetamid und 9.6 g (94.88 mmol) N-Methylmorpholin werden 3 Stunden in Ethanol unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen wird der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol versetzt und filtriert. Das Filtrat wird nach Aufziehen auf Kieselgur durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 100:2 bis 100:6) gereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 200 ml 1 N wässriger Natronlauge gelöst und filtriert. Das Filtrat wird mit 300 ml 1 N wässriger Salzsäure versetzt, der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und i.V. getrocknet.

20

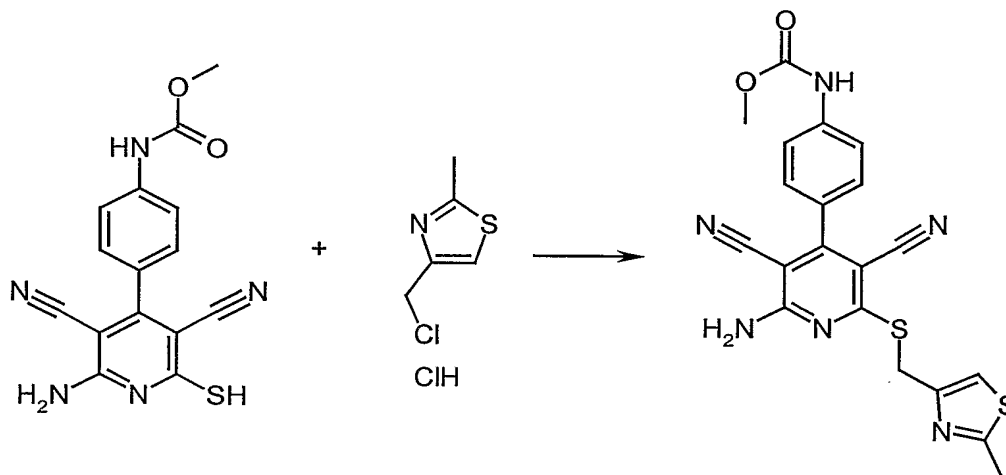
Ausbeute: 2.7 g (17 % d.Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 325; gefunden  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.7$  s (3H), 7.4 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.1 (s breit, 2H), 10.0 (s, 1H)

## 2. Stufe:

5 **Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]sulfanyl)-4-pyridinyl)phenylcarbamate**



10 32.5 mg (0.1 mmol) Methyl 4-(2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)phenylcarbamate und 27.6 mg (0.15 mmol) 4-(Chloromethyl)-2-methyl-1,3-thiazol Hydrochlorid werden zusammen mit 33.6 (0.4 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 0.4 ml DMF über Nacht geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und durch präparative HPLC gereinigt.

15 Säule: Nucleosil 5C18 Nautilus, 5 $\mu\text{m}$ , 20X50 mm,

Vorsäule: Gromsil ODS 4 HE 15 $\mu\text{m}$  10x20 mm.

Flussrate: 25 ml/min.

Gradient (A = Acetonitril, B=Wasser + 0.3% Trifluoressigsäure):

0 min	10% A;
2 min	10% A;
6 min	90% A;
7.00 min	90% A;
7.10 min	10% A;

20

8 min 10% A.

Detektion: 220 nm. Injektionsvolumen: 600 µl

Die Produktfraktion wird im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 15.8 mg (36 % d.Th.)

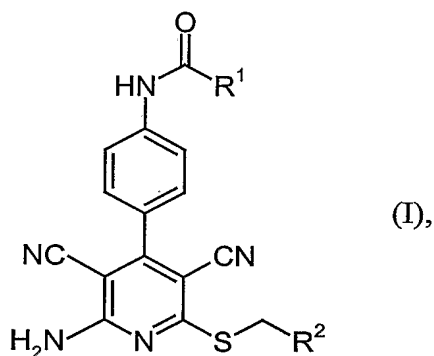
5 Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 436; gefunden  $[M+H]^+ = 437$

Verwendete Abkürzungen:

DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazino]ethansulfonsäure
d. Th.	der Theorie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
Tris	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol
i. V.	im Vakuum

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel (I)



worin

R<sup>1</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino bedeutet

und

R<sup>2</sup> Pyridyl oder Thiazolyl, die durch Halogen, Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können, bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

## 2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

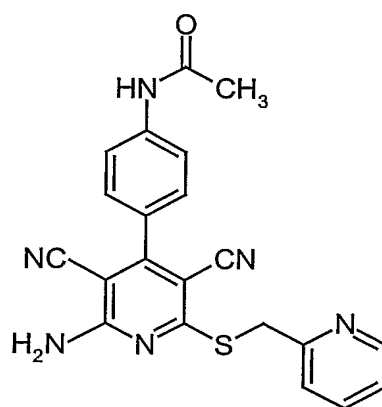
R<sup>1</sup> Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl bedeutet

und

$R^2$  2-Pyridyl, Thiazol-4-yl oder Thiazol-5-yl, die durch Chlor, Amino oder Methyl substituiert sein können, bedeutet

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 mit der folgenden Struktur



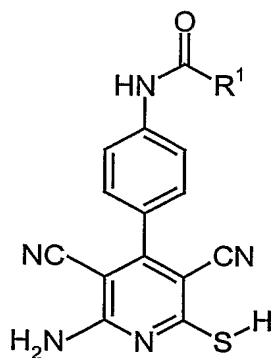
10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

15

Verbindungen der Formel (II)

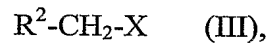


(II),

worin

$R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der Formel (III)



worin

$R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und X für eine geeignete Abgangsgruppe steht,

umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.
- 5 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.
- 10 11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, von Leberfibrose und Leberzirrhose und Diabetes.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07324

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/85 C07D417/12 A61K31/4427 A61P9/00 A61P15/00  
 A61P3/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EP0-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application claims; examples 22, A397, A398 -----	1-11
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 6, 1998, pages 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 cited in the application the whole document -----	1, 5-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2002

Date of mailing of the international search report

05/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07324

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			BR	0014679 A	02-07-2002
			CZ	20021143 A3	17-07-2002
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			EP	1240145 A2	18-09-2002
			NO	20021449 A	07-05-2002
			SK	4342002 A3	06-08-2002
-----					

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/85 C07D417/12 A61K31/4427 A61P9/00 A61P15/00  
A61P3/00 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ;BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele 22, A397, A398	1-11
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, Bd. 6, 1998, Seiten 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,5-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07324

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0125210      A	12-04-2001	DE      19947154 A1	04-10-2001
		AU      7778000 A	10-05-2001
		BR      0014679 A	02-07-2002
		CZ      20021143 A3	17-07-2002
		WO      0125210 A2	12-04-2001
		EP      1240145 A2	18-09-2002
		NO      20021449 A	07-05-2002
		SK      4342002 A3	06-08-2002
-----			